



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Klinische Befunde und rationelle Differenzialdiagnostik der diabetischen Dyslipidämie

von Eckardstein, A

Abstract: Insbesondere der Typ-2-Diabetes begünstigt die Manifestation von Dyslipidämien, die wiederum das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen, aber auch für akute Pankreatitis beeinflussen. Diese Arbeit beschreibt die Charakteristika der diabetischen Dyslipidämie und diskutiert die diagnostische sowie prognostische Wertigkeit klassischer und neuer Laborparameter für ihre Charakterisierung. Außerdem werden die primären und die sekundären Ursachen ausgeprägter Dyslipidämien erörtert

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11428-012-0890-5>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156522>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

von Eckardstein, A (2012). Klinische Befunde und rationelle Differenzialdiagnostik der diabetischen Dyslipidämie. *Der Diabetologe*, 8(7):536-543.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11428-012-0890-5>

Klinische Befunde und rationelle Differenzialdiagnostik der diabetischen Dyslipidämie

Lipidstoffwechselstörungen sind zu meist durch das Zusammentreffen von genetischer Prädisposition mit Umwelt- oder Lebensstilfaktoren bedingt. Insbesondere moderat ausgeprägte Dyslipidämien, die durch das Über- oder Unterschreiten der Ideal- und Zielwerte aus Konsensusempfehlungen zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes definiert sind, lassen sich im Einzelfall ätiologisch nicht eindeutig eruieren. Insofern rechtfertigen v. a. ausgeprägte Dyslipidämien den Aufwand einer eingehenden Differenzialdiagnostik und Ursachensuche. Dies gilt auch für die diabetische Dyslipidämie.

Hintergrund

Die Cholesterinkonzentrationen in „low-density lipoproteins“ (LDL-C) und „high-density lipoproteins“ (HDL-C) sowie auch die Plasmakonzentration der Triglyzeride beeinflussen die Risiken von Menschen mit Diabetes für sowohl makro- als auch für mikrovaskuläre Erkrankungen [1]. Metaanalysen etlicher Studien zeigten, dass die Senkung des LDL-C durch Statine das relative koronare Risiko von Menschen mit Diabetes ebenso wie das von Menschen ohne Diabetes um bis zu 50% vermindert [2, 3]. Als Konsequenz werden für Diabetespatienten genauso niedrige Zielwerte für LDL-C wie für Patienten mit manifester Atherosklerose definiert (neuerdings <1,8 mmol/l, <70 mg/dl, [4]). Die Behandlung mit HDL-C-erhöhen- und triglyzeridsenkenden Fibraten, allein oder in Kombination mit Statinen, erbrachte keine konsistente Absenkung des kardiovaskulären Risikos [5], wohl

aber der Risiken für Nephropathie und Retinopathie [6]. Außerdem sprechen die Ergebnisse von Post-hoc-Analysen dafür, dass Diabetespatienten mit HDL-C-Werten <1,05 mmol/l (<40 mg/dl) und Triglyzeridkonzentrationen >2,3 mmol/l (>200 mg/dl) unter Behandlung mit Fibraten seltener Herzinfarkte erleiden [7]. Als Konsequenz soll bei Menschen mit Diabetes mindestens einmal/Jahr der Lipidstatus erhoben werden.

Charakteristika der diabetischen Dyslipidämie

Die auf LDL-C zentrierten Therapieempfehlungen wecken nicht selten den falschen Eindruck, dass Menschen mit Diabetes überdurchschnittlich häufig von einer LDL-Hypercholesterinämie betroffen sind. Tatsächlich unterscheiden sich Diabetespatienten bezüglich der mittleren LDL-C-Konzentration nicht von nichtdiabetischen Personen gleichen Alters und Geschlechts. Wegen des häufigeren und höher dosierten Einsatzes von Statinen bei Diabetespatienten findet sich in neueren Bevölkerungs- und Registerstudien im Durchschnitt bei Menschen mit Diabetes sogar eine niedrigere LDL-C-Konzentration als bei Menschen ohne Diabetes [8].

■ Typ-2-Diabetes-Patienten haben eine höhere mittlere Triglyzeridplasma- und eine niedrigere mittlere HDL-C-Konzentration.

Entsprechend sind auch die Häufigkeiten von LDL-Hypercholesterinämie bei Menschen mit und ohne Diabetes gleich, während Hypertriglyzeridämie und niedriges HDL-C bei Menschen mit Diabetes bis zu

50% häufiger als bei Menschen ohne Diabetes vorkommen (■ Tab. 1; [8]). Diese diabetische Dyslipoproteinämie findet sich bereits bei vielen Patienten mit „impaired fasting glucose“ oder gestörter Glukosetoleranz. Eine niedrige HDL-C-Konzentration ist sogar ein von Plasmaglukosespiegel, Body-Mass-Index, Alter, Blutdruck und positiver Familiengeschichte für Diabetes unabhängiger Risikofaktor für einen späteren Diabetes, während Triglyzeride und LDL-C keine unabhängigen bzw. signifikanten Beziehungen zum Diabetesrisiko haben [9].

Die durchschnittlichen Lipoproteinkonzentrationen von euglykämischen Typ-1-Diabetes-Patienten und Personen ohne Diabetes sind nicht verschieden. Einige Studien beschrieben, dass die HDL-C-Konzentration bei euglykämischen Kindern mit Typ-1-Diabetes höher ist als bei nichtdiabetischen Kindern. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schlechter Einstellung oder zusätzlicher Insulinresistenz findet sich hingegen häufig die oben beschriebene Dyslipidämieform von Patienten mit Typ-2-Diabetes, d. h. Hypertriglyzeridämie und niedriges HDL-Cholesterin [10].

Im Plasma von Diabetespatienten wird relativ viel Cholesterin in triglyzeridreichen Lipoproteinen, also „very-low-density lipoproteins“ (VLDL) und Chylomikronen bzw. deren „remnants“ transportiert. Diese Situation wird durch die Berechnung des Non-HDL-Cholesterins (Non-HDL-C: Gesamtcholesterin – HDL-C) besser als durch die Klassifikation (nach Fredrickson) oder die direkte Bestimmung des LDL-C erfasst [11, 12, 13]. Tatsächlich erscheint auch das kardiovaskuläre Risiko von Personen mit manifestem Diabetes oder erhöhtem Risiko für

Diabetes (metabolisches Syndrom) besser durch Non-HDL-C als durch LDL-C abgeschätzt zu werden [11, 12, 13, 14]. Zudem sind die Plasmakonzentrationen von Gesamtcholesterin („total cholesterol“, TC), HDL-C und deswegen auch Non-HDL-C im Gegensatz zu denen von Triglyzeriden und LDL-C vom prandialen Zustand unbeeinflusst [15]. Schließlich liefert auch in Nüchternplasma Proben von Diabetespatienten sowohl die Berechnung als auch die direkte Bestimmung des LDL-C häufig unrichtige Ergebnisse [16]. Diesen epidemiologischen und labormedizinischen Daten wird auch in den neuesten europäischen und amerikanischen Empfehlungen zur kardiovaskulären Risikoabschätzung und Prävention Rechnung getragen: Zusätzlich zu LDL-C werden für Patienten mit metabolischem Syndrom neuerdings auch Risikoschwellenwerte und therapeutische Zielwerte für Non-HDL-C definiert (■ **Tab. 2**). Diese sind um 0,8 mmol/l bzw. 30 mg/dl höher als die für LDL-C in derselben Risikokategorie [4, 11, 12, 13].

Mithilfe der Gradientengelelektrophorese, Gradientenultrazentrifugation oder Nukleären-Magnetresonanz(NMR)-Spektrometrie lassen sich bis zu 6 LDL-Subklassen nach ihrer Größe differenzieren. Alle LDL-Partikel enthalten 1 Molekül Apolipoprotein B (ApoB), aber eine variable Anzahl von Cholesterinmolekülen. Bei gleicher LDL-C-Konzentration kann somit in Abhängigkeit von der Partikelgröße die ApoB-Plasma-Konzentration oder die LDL-Partikel-Zahl (LDL-P) erheblich variieren [13]. Im Plasma vieler Patienten mit Hypertriglyzeridämie, also auch vieler Patienten mit Typ-2-Diabetes, finden sich kleine LDL-Partikel, „small-dense low-density lipoproteins“ (sdLDL). Entsprechend sind bei diesen Patienten ApoB-Konzentration und LDL-P höher, als die LDL-C-Konzentration vermuten lässt. Auch können lipidsenkende Therapien deutlich größere oder kleinere Effekte auf ApoB und LDL-P ausüben, als durch LDL-C erfasst wird. So führen Statine zu einer stärkeren Absenkung von LDL-C als von LDL-P, während Fibrate stärker LDL-P als LDL-C senken [13].

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Prävalenzen von Dyslipoproteinämien bei Menschen mit und ohne Diabetes in Europa. (Adaptiert nach [8])

	Menschen ohne Diabetes (Anteil in %)	Menschen mit Diabetes (Anteil in %)
Triglyzeridkonzentration >1,7 mmol/l (>150 mg/dl)		
Frauen	35,2	53,9
Männer	43,4	55,3
Alle	40,5	54,7
Niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel		
Frauen (<1,29 mmol/l, <50 mg/dl)	29,9	49,9
Männer (<1,03 mmol/l, <40 mg/dl)	28,6	38,0
Alle	29,0	42,8
Niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel und Triglyzeridkonzentration >1,7 mmol/l		
Frauen (<1,29 mmol/l, <50 mg/dl)	17,2	33,8
Männer (<1,03 mmol/l, <40 mg/dl)	18,2	27,2
Alle	17,8	29,8

HDL „high-density lipoproteins“, LDL „low-density lipoproteins“. Die Angaben beziehen sich auf 3866 Personen mit Diabetes und 4436 Personen ohne Diabetes aus 11 europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz und Vereinigtes Königreich).

Tab. 2 Zielwerte für LDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin und Apolipoprotein B. (Adaptiert nach [4, 11, 12])

Risikokategorie	LDL-Cholesterin		Non-HDL-Cholesterin		ApoB (g/l)
	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	
Sehr hoch	<1,8	<70	<2,6	<100	<80
Hoch	<2,6	<100	<3,4	<130	<90
Mittel	<3,4	<130	<4,1	<160	Nicht definiert
Normal	<4,1	<160	<4,9	<190	Nicht definiert

ApoB Apolipoprotein B, HDL „high-density lipoproteins“, LDL „low-density lipoproteins“.

Diese Überlegenheit gilt möglicherweise auch gegenüber dem Non-HDL-C. Ratios von Triglyzeriden zu ApoB sowie von TC zu ApoB bieten eine Alternative zur differenzialdiagnostischen Klassifikation von Dyslipidämien nach Lipoproteinelektrophorese und nach Fredrickson, die insbesondere für die Differenzierung von Hypertriglyzeridämien hilfreich ist [17].

Die Apo-B-Plasma-Konzentration ist bei Diabetespatienten in der kardiovaskulären Risikovorhersage dem LDL-C überlegen.

Apolipoprotein-B-Plasma-Konzentrationen sind in klinischen Laboratorien mithilfe automatisierter Analysegeräte leicht und standardisiert bestimmbar. Allerdings sind diese Untersuchungen teurer als die Bestimmungen des normalen Lipidstatus. Wegen der geringeren Nachfrage durch Klinik und Praxis werden die Untersuchungen häufig verzögert

und die Ergebnisse entsprechend langsamer als die für die klassischen Lipidstoffwechselfparameter mitgeteilt. Aus diesen zumeist wirtschaftlichen und zeitlichen Gründen haben sich die Laboruntersuchungen von ApoB trotz ihrer diagnostischen Überlegenheit gegenüber LDL-C nicht durchgesetzt. Die Risikoschwellenwerte und Zielwerte für ApoB sind in der **Tab. 2** dargestellt.

Es besteht keine Studienevidenz, dass die Differenzierung von LDL-Subklassen oder die Bestimmungen von sdLDL oder LDL-P die Risikovorhersage durch Non-HDL-C, ApoB oder gar durch klinische Scores verbessert [13]. Die Methoden zur Untersuchung von LDL-P, sdLDL und anderen LDL-Subklassen sind nicht weit verbreitet. Da sie zudem erheblich aufwendiger und teurer als Bestimmungen oder Berechnungen von LDL-C, Non-HDL-C oder ApoB sind, gibt es keine Konsensusempfehlungen für ihren klinischen Einsatz [13].

Diabetologe 2012 · 8:536–543

DOI 10.1007/s11428-012-0890-5

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

A. von Eckardstein

Klinische Befunde und rationale Differenzialdiagnostik der diabetischen Dyslipidämie

Zusammenfassung

Insbesondere der Typ-2-Diabetes begünstigt die Manifestation von Dyslipidämien, die wiederum das Risiko für makro- und mikrovasculäre Komplikationen, aber auch für akute Pankreatitis beeinflussen. Diese Arbeit beschreibt die Charakteristika der diabetischen Dyslipidämie und diskutiert die diagnostische sowie prognostische Wertigkeit klassischer und neuer Laborparameter für ihre Charakterisierung. Außerdem werden die primären und die sekundären Ursachen ausgeprägter Dyslipidämien erörtert.

Schlüsselwörter

HDL-Cholesterin · Hypertriglyzeridämie · Chylomikronen · Apolipoproteine B · Non-HDL-Cholesterin

Clinical presentation and rational differential diagnostics of diabetic dyslipidemia

Abstract

Diabetes mellitus type 2 in particular facilitates the manifestation of dyslipidemia, which in turn has a strong impact on the risk of diabetic patients to suffer from macrovascular or microvascular complications and also acute pancreatitis. This article describes the characteristics of diabetic dyslipidemia and discusses the diagnostic and prognostic value of classical and novel laboratory tests for further stratification. Moreover, the clinical and biochemical presentation as well as primary and secondary causes of severe dyslipidemia are described.

Keywords

Cholesterol, HDL · Hypertriglyceridemia · Chylomicrons · Apolipoproteins B · Cholesterol, non-HDL

Differenzialdiagnose von Lipidstoffwechselstörungen

Lipidstoffwechselstörungen sind zumeist multifaktoriell bedingt, d. h. durch das Zusammentreffen von genetischer Prädisposition mit Umwelt- oder Lebensstilfak-

Tab. 3 Differenzialdiagnosen zur Ursache von ausgeprägten Lipidstoffwechselstörungen

	Cholesterin	Triglyzeride	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin
Hyperlipidämien				
90. Perzentile (Männer/Frauen)	7,5/7,5 mmol/l (290/290 mg/dl)	3,8/2,8 mmol/l (330/240 mg/dl)	5,0/5,0 mmol/l (190/190 mg/dl)	1,80/2,25 mmol/l (70/85 mg/dl)
Typische primäre Ursachen	Mutationen in den Genen für LDL-Rezeptor, ApoB, PCSK9, ARH, ABCG5/8 (Sitosterolämie) Typ-III-Hyperlipidämie (ApoE2-Homozygotie, andere Mutationen im ApoE-Gen), Cholesterinesterspeicherkrankheit	Chylomikronämie: Mutationen in den Genen für Lipoproteinlipase, ApoC-II, ApoA-V, GPIIIBP	Mutationen in den Genen für LDL-Rezeptor, ApoB, PCSK9, ARH, ABCG5/8 (Sitosterolämie)	Mutationen in den Genen für CETP, hepatische Lipase, endotheliale Lipase, „Scavenger“-Rezeptor B Typ I
Typische sekundäre Ursachen	Hypothyreose, Cholestase, Anorexia nervosa, nephrotisches Syndrom, Cushing-Syndrom	Diabetes, Niereninsuffizienz, Hepatitis, Entzündungen, Schwangerschaft	Hypothyreose, Cholestase, Anorexia nervosa	
Typische Medikamenten- oder Nahrungsmittelwirkungen	Gestagene, HIV-Protease-Inhibitoren, Immunsuppressiva	Östrogene, Diuretika, Neuroleptika, Glukokortikoide, Retinoide, Alkohol	Gestagene	Östrogene, Antikonvulsiva
Hypolipidämien				
10. Perzentile (Männer/Frauen)	4,7/4,7 mmol/l (180/180 mg/dl)	0,7/0,9 mmol/l (80/60 mg/dl)	2,3/2,3 mmol/l (90/90 mg/dl)	0,90/1,15 mmol/l (35/45 mg/dl)
Typische primäre Ursachen	A-/Hypo-β-Lipoproteinämie (Mutationen in ApoB, MTP)		A-/Hypo-β-Lipoproteinämie (Mutationen in den Genen für ApoB, MTP)	Mutationen in den Genen für ApoA1, LCAT, ABCA1 („Tangier disease“)
Typische sekundäre Ursachen	Leberversagen, Sepsis, katabole Zustände	Leberversagen	Leberversagen, Sepsis, katabole Zustände	Diabetes (metabolisches Syndrom), Leberversagen, Rechtsherzversagen, akute Entzündungen, Malignome (hämatonkologische Erkrankungen)
Typische Medikamenten- oder Nahrungsmittelwirkungen				Androgene, Anabolika, einige β-Rezeptoren-Blocker

ABC Adenosintriphosphat-Bindungskassettentransporter, Apo Apolipoprotein, ARH autosomal-rezessive Hypercholesterinämie, CETP Cholesterinestertransferprotein, GPIIIBP „glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1“, HIV humanes Immundefizienzvirus, LCAT Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase, LDL „low-density lipoproteins“, MTP mikrosomales Transferprotein, PCSK9 Prokonvertase Subtilisin K9.

toren. Insbesondere moderat ausgeprägte Dyslipidämien, die durch das Überschreiten (LDL-C, Triglyzeride) oder Unterschreiten (HDL-C) der Ideal- und Zielwerte aus Konsensusempfehlungen zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes definiert sind [4], lassen sich im Einzelfall ätiologisch nicht eindeutig eruieren. Insofern rechtfertigen v. a. ausgeprägte Dyslipidämien, bei denen z. B. die 90. oder 10. Perzentilen der Lipidstoffwechselfparameter über- bzw. unterschritten werden, den Aufwand einer eingehenden Differenzialdiagnostik und Ursachen-suche. Dies gilt auch für Menschen mit Diabetes. Allerdings stellen sich Menschen mit Diabetes häufiger als Nichtdiabetiker mit einer ausgeprägten Hyperlipidämie vor, weil die dem Typ-2-Diabetes zugrunde liegende Insulinresistenz sowie die daraus folgende Hyperinsulinämie die Manifestation ausgeprägter Hypertriglyzerid-

ämien und gemischter Hyperlipidämien stark begünstigen und auch bei sonst wenig wirksamen genetischen oder erworbenen Einflussfaktoren exazerbieren lassen.

» Die Suche nach monogenetischen Ursachen sollte streng indiziert werden

Die Suche nach monogenetischen Ursachen sollte wegen ihrer hohen Kosten und oft geringen therapeutischen Konsequenzen streng indiziert werden. Vor allem monogenetische Hypercholesterinämien sind autosomal-kodominant vererbt, sodass durch Familienuntersuchungen die vertikale Transmission des Lipoproteinphänotyps nachgewiesen werden sollte, bevor aufwendige und teure genetische oder funktionelle Untersuchungen in Speziallaboratorien veranlasst werden. In

■ **Tab. 3** sind Perzentilgrenzen und Ursachen verschiedener Dyslipidämien zusammengestellt.

Chylomikronämie mit oder ohne VLDL-Vermehrung (Typ-V- bzw. Typ-I-Hyperlipidämie)

Bei Chylomikronämie ist die Konzentration der Triglyzeride auf deutlich mehr als 1000 mg/dl (12 mmol/l) erhöht. Die Chylomikronämie ist häufig schon durch eine Rosafärbung des Vollbluts und Trübung des Plasmas oder Serums erkennbar. Das Verhältnis von Triglyzeriden zu ApoB (mmol/l:g/l) ist >10 [17]. Viele, aber nicht alle Patienten berichten das Auftreten akuter Pankreatiden. Klinisch finden sich neben der ausgeprägten Hypertriglyzeridämie Hinweise auf eine Fettleber (Hepatomegalie und Transaminasenerhöhung) sowie eruptive Xanthome [18].

Tab. 4 Diagnosekriterien für die familiäre Hypercholesterinämie. (Adaptiert nach Simon Broome Register, http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_AS04_Diagnostic.pdf)

Familiäre Hypercholesterinämie ist sicher, wenn
a1) Kind <16 Jahre: Gesamtcholesterinwert >6,7 mmol/l oder LDL-C-Wert >4,0 mmol/l
a2) Erwachsener: Gesamtcholesterinwert >7,5 mmol/l oder LDL-C-Wert >4,9 mmol/l (entweder vor Behandlung oder höchster Wert während Behandlung)
<i>Plus</i>
b) Sehnenxanthome beim Patienten selbst oder bei Verwandten 1. oder 2. Grades
<i>Oder</i>
c) Mutationsnachweis in den Genen von LDL-Rezeptor, ApoB oder PCSK9
Familiäre Hypercholesterinämie ist möglich, wenn
a1) oder a2; s. oben)
<i>Plus</i>
d) Herzinfarkt bei Verwandten 1./2. Grades vor 60./50. Lebensjahr
<i>Oder</i>
e) Familiengeschichte mit Hypercholesterinämie
>7,5 mmol/l bei einem erwachsenen Verwandten 1. oder 2. Grades oder
>6,7 mmol/l beim eigenen Kind oder Geschwister <16 Jahre
Apo Apolipoprotein, LDL „low-density lipoproteins“, PCSK9 Prokonvertase Subtilisin K9.

Eine ausschließliche Chylomikronämie ohne VLDL-Vermehrung (Typ-I-Hyperlipidämie) ist sehr selten und entsteht durch das komplette Fehlen der Lipoproteinlipaseaktivität. Im Kühlschrankschrank rahmen die Chylomikronen vollständig auf, d. h., das Plasma unterhalb der Chylomikronen ist klar. Die Konzentrationen von TC (<5 mmol/l oder <200 mg/dl) und ApoB (<0,75 g/l) sind eher niedrig [17]. In der Lipoproteinelektrophorese finden sich keine Lipoproteine mit β - oder Prä- β -Mobilität (LDL bzw. VLDL). Sofern vorhanden, ist bei Patienten mit Typ-I-Hyperlipidämie der Diabetes eher Folge als Ursache der Dyslipidämien, weil nach vielen akuten Pankreatitiden eine endokrine Pankreasinsuffizienz auftreten kann [18].

Sehr viel häufiger ist die gemeinsame Vermehrung von Chylomikronen und VLDL als Folge einer erheblich verminderten Lipoproteinlipaseaktivität.

Bei extremen Hypertriglyzeridämien findet sich häufig auch eine ausgeprägte Hypercholesterinämie.

Letztere nimmt Werte von 400–1000 mg/dl (10–25 mmol/l) an. Die ApoB-Konzentration beträgt >0,75 g/l [17]. Im Kühlschrankschranktest zeigt sich unterhalb der aufgerahmten Chylomikronen ein trübes Plasma oder Serum. In der Lipoproteinelektrophorese sind neben den Chylomikro-

nen auch Lipoproteine mit β - und Prä- β -Mobilität als verschmolzene Bande dargestellt [18].

Pathophysiologische Ursachen der Chylomikronämie sind die verminderte Aktivität der Lipoproteinlipase und infolgedessen die verminderte Lipolyse von VLDL und Chylomikronen. Die Typ-I-Hyperlipidämie ist klassischerweise durch Mutationen in den Genen der Lipoproteinlipase oder ihrer Kofaktoren, die die Freisetzung, den Transport oder die Aktivität der Lipoproteinlipase modulieren (z. B. ApoA-V, ApoC-II, GPIIIBP1; siehe Beitrag Roden et al.), verursacht. Der Erbgang ist rezessiv, sodass evtl. auch Geschwister, aber nicht Eltern oder Kinder eine Chylomikronämie aufweisen. Mutationen in den genannten Genen liegen auch bei vielen Patienten mit Typ-V-Hyperlipidämie vor [18, 19]. Allerdings besteht wegen Heterozygotie oder unvollständiger Expressivität eine Restaktivität. Bei Menschen mit Diabetes schränkt die Insulinresistenz diese Restaktivität weiter ein, sodass die Dyslipidämie immer wieder exazerbiert, v. a. wenn die Produktion von Chylomikronen bzw. VLDL durch fettreiche Nahrung, Alkoholkonsum oder bestimmte Medikamente (z. B. Östrogene, Retinoide) stark erhöht wird.

Die Bestimmung der Lipoproteinlipaseaktivität oder -konzentration im Postheparinplasma, die zudem nur in wenigen Speziallaboratorien möglich ist, ist nicht

genügend sensitiv und spezifisch, um die Differenzialdiagnose einer genetisch bedingten Chylomikronämie zu ermöglichen. Diese erfordert die Gensequenzierung der Lipoproteinlipase selbst sowie von Kofaktoren, die die Freisetzung, den Transport oder die Aktivität der Lipoproteinlipase modulieren. Die Gendiagnostik erfolgt in der Regel schrittweise, weil am häufigsten die Lipoproteinlipase und ApoA-V mutiert sind, während pathogene Mutationen in anderen Kofaktoren (z. B. ApoC-II, GPIIIBP1) sehr selten vorkommen. In einer Studie fanden sich bei 28% von Patienten mit ausgeprägter Hyperlipidämie statt bei 15% normolipidämischen Patienten Mutationen in 4 verschiedenen Genen [19]. Die klinischen Konsequenzen und, damit verbunden, der klinische Nutzen der genetischen Diagnose sind heute noch ungewiss. Sie umfassen die gezieltere Ernährungsberatung verbunden mit evtl. besserer Compliance der Patienten bei ihrer Umsetzung (starke Reduktion von Nahrungsfetten, Umstellung auf Nahrungsmittel mit mittelkettigen oder mehrfach-ungesättigten Fettsäuren) und möglicherweise in der Zukunft Gensersatztherapie von Lipoproteinlipase [20], v. a. bei Patienten mit rezidivierender akuter Pankreatitis.

Hypertriglyzeridämie ohne Chylomikronämie (Typ-IV-Hyperlipidämie)

Diese Dyslipidämie ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes am häufigsten anzutreffen. Ursachen sind die durch den Hyperinsulinismus induzierte Überproduktion von VLDL in der Leber und deren nachfolgend durch Insulinresistenz eingeschränkte Lipolyse in Fett- und Muskelgewebe. Im Serum dieser Patienten sind weder durch Inspektion noch durch Kühlschrankschranktest noch durch Lipoproteinelektrophorese Chylomikronen nachweisbar. Die Triglyzeridkonzentration beträgt in der Regel <6 mmol/l (500 mg/dl). Der HDL-C-Wert ist häufig erniedrigt. Die Konzentrationen von LDL-C und ApoB können normal (<4,1 mmol/l oder <160 mg/dl bzw. <1,2 g/l: Hyperlipidämie Typ IV) oder erhöht sein ($\geq 4,1$ mmol/l oder ≥ 160 mg/dl bzw. $\geq 1,2$ g/l: Hyperlipidämie Typ IIb; [17]). Bei diesen Patienten ist eine Suche nach se-

Hier steht eine Anzeige.



kundären Ursachen (■ Tab. 3) auch zusätzlich zum Diabetes, aber keine genetische Diagnostik angezeigt.

„Remnant“-Hyperlipidämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie)

Die Typ-III-Hyperlipoproteinämie ist insgesamt selten, kommt aber bei Menschen mit Diabetes häufiger als bei Menschen ohne Diabetes vor. Ursache ist die verminderte hepatische Entfernung von Remnants, die durch die Lipolyse von Chylomikronen und VLDL entstehen und durch ApoE-Rezeptoren der Leber gebunden werden. Zirka 2% der Bevölkerung sind homozygot für eine Variante des ApoE, das sog. ApoE2, das mit verminderter Aktivität an die Rezeptoren bindet. Diese Einschränkung genügt normalerweise nicht für die Manifestation der Remnant-Hyperlipidämie. Diese manifestiert sich erst bei Vorliegen weiterer Faktoren, die die Produktion der Remnants erhöhen oder die Aktivität der Rezeptoren in der Leber vermindern. Hierzu zählt insbesondere der Diabetes.

Patienten mit Remnant- oder Typ-III-Hyperlipidämie zeichnen sich durch deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen von TC ($>7,5$ mmol/l bzw. >300 mg/dl) und Triglyzeriden ($>3,5$ mmol/l bzw. >300 mg/dl) aus.

■ Eine klinische Besonderheit ist das Vorliegen von palmaren und plantaren Xanthomen.

Diese fallen als gelblich-orangefarbene Verfärbungen der Hand- bzw. Fußlinien auf. Die Patienten haben ein stark erhöhtes Risiko für koronare, zerebrale und periphere arterielle Verschlusskrankheiten [21].

Das Verhältnis von Triglyzeriden zu ApoB beträgt <10 , das Verhältnis von TC zu ApoB $>6,2$ (mmol/l zu g/l; [17]). In der Lipoproteinelektrophorese fällt eine sog. breite β -Bande auf. Beweisend für die Diagnose einer Typ-III-Hyperlipidämie ist das Zusammentreffen der beschriebenen Dyslipidämie mit dem molekulargenetischen Nachweis einer Homozygotie für ApoE2. Sehr selten sind auch Varianten des ApoE, von denen einige mit hoher Penetranz und Expressivität die Manifestation einer Remnant-Hyperlipidämie be-

wirken, d. h. auch ohne Vorliegen zusätzlicher präzipitierender Faktoren wie Diabetes.

LDL-Hypercholesterinämie

Der Diabetes mellitus führt nicht per se zur Ausbildung einer ausgeprägten LDL-Hypercholesterinämie. Allerdings verhindert ein Diabetes auch nicht bei Vorliegen zusätzlicher genetischer oder erworbener Randbedingungen die Manifestation einer LDL-Hypercholesterinämie, die bei Menschen mit Diabetes entsprechend genauso häufig wie bei Menschen ohne Diabetes vorkommt. Wegen der Insulinresistenz und des Hyperinsulinismus und der dadurch bedingten eingeschränkten Lipolyse bzw. gesteigerten VLDL-Produktion kommt es jedoch häufiger zur gemischten Hyperlipidämie Typ IIb als zur reinen Hypercholesterinämie Typ IIa.

Insbesondere bei Vorliegen einer ausgeprägten LDL-Hypercholesterinämie ($>4,1$ mmol/l oder >160 mg/dl) und damit einhergehend erhöhten ApoB-Konzentration ($>1,25$ g/l) sollten sekundäre Ursachen wie nephrotisches Syndrom, Cholestase oder Hypothyreoidismus, aber auch Medikamentennebenwirkungen gesucht werden.

» Bei ausgeprägter LDL-Hypercholesterinämie sollten sekundäre Ursachen gesucht werden

Bei sehr ausgeprägter Hypercholesterinämie ohne zusätzliche Grunderkrankung sollte an monogene Ursachen gedacht werden, also an eine familiäre Hypercholesterinämie. Diagnostische Kriterien sind in ■ Tab. 4 zusammengefasst. Typische klinische Zeichen wie Xanthome über den Streckseiten der Gelenke können, müssen aber nicht vorliegen [22]. Die Verdachtsdiagnose einer familiären Hypercholesterinämie sollte durch systematische Familienanamnese und -untersuchungen abgeklärt werden. Der Nutzen einer Gendiagnostik mithilfe der Sequenzierung der Kandidatengene (LDL-Rezeptor, ApoB, PCSK9, ARH) ist nicht klar belegt, weil unabhängig von der genetischen Diagnose besonders bei Diabetespatienten eine

konsequente lipidsenkende Therapie eingeleitet wird. Der größte Nutzen entsteht für die Familienangehörigen, die frühzeitig in einem Kaskadenscreening identifiziert werden und eine consequente Risikofaktorenintervention erfahren [23].

HDL-Mangel

Eine niedrige HDL-C-Konzentration wird bei Menschen mit Diabetes häufig und in der Regel mit einer Hypertriglyzeridämie vergesellschaftet gefunden (■ Tab. 1). Der HDL-Mangel wird klassischerweise als indirekte Folge der Hypertriglyzeridämie interpretiert, die zu einem verstärkten Austausch von Cholesterin und Triglyzeriden zwischen HDL und VLDL führt. Neuere Forschungsergebnisse zeigen aber, dass auch direkt die Bildung von HDL-Vorläufern durch die Suppression des Adenosintriphosphat-Bindungskassettentransporter A1 (ABCA1, [24, 25]) gestört ist. Zusätzliche genetische oder erworbene Faktoren (■ Tab. 3) können auf dieser Grundlage zu einer weiteren Senkung der HDL-C-Konzentration führen.

» Wichtig ist der Ausschluss HDL-C-senkender Grundkrankheiten und Medikamente

Somit sind über den Diabetes hinausgehende differenzialdiagnostische Abklärungen insbesondere dann empfehlenswert, wenn der HDL-Mangel ausgeprägt ist und die HDL-C-Konzentration unterhalb der 10. Perzentile (Männer: $0,9$ mmol/l, 35 mg/dl; Frauen: $1,15$ mmol/l, 45 mg/dl) oder gar 5. Perzentile (Männer: $0,8$ mmol/l, 30 mg/dl; Frauen $1,05$ mmol/l, 40 mg/dl) liegt. Wichtig ist primär der Ausschluss von HDL-C-senkenden Grundkrankheiten und Medikamenten (■ Tab. 3). Die Mutationen in den Genen von ApoA-I, ABCA1 oder Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT) finden sich bei ca. 10% der Patienten mit einem HDL-C <5 . Perzentile [26]. Heterozygoten scheinen mit Ausnahme von einigen amyloidogenen ApoA-I-Varianten keine klinische Relevanz zu haben, auch nicht für das kardiovaskuläre Risiko [26]. Klinisch bedeutsam sind neben den amyloidoseverursachenden ApoA-

I-Varianten allenfalls sehr seltene biallelische Mutationen, die zu einer kompletten HDL-Defizienz führen und sich durch Corneatrübungen, Anämien und Niereninsuffizienz (LCAT-Defizienz) bzw. frühzeitige Arteriosklerose, periphere Neuropathie, Hepatosplenomegalie oder Thrombozytopenie manifestieren (ABCA1-Defizienz: Tangier-Krankheit, [26, 27, 28, 29]). Die HDL-Defizienz wird in diesen Fällen autosomal-kodominant vererbt, sodass in Familienuntersuchungen die Erbllichkeit des niedrigen HDL-C-Spiegels nachgewiesen werden kann. Routinemäßig verfügbare Laborparameter, z. B. ApoA-I-Spiegel, helfen differenzialdiagnostisch in der Regel nicht weiter. Die Diagnose eines genetischen HDL-Mangels erfordert letztlich die Sequenzierung der Kandidatengene.

Fazit für die Praxis

- Die diabetische Dyslipidämie ist durch eine Hypertriglyzeridämie und eine niedrige HDL-C-Konzentration gekennzeichnet.
- Diese Dyslipidämie erhöht die Risiken von Menschen mit Diabetes für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen.
- Non-HDL-C- oder ApoB-Konzentrationen haben bei Menschen mit Diabetes einen besseren prognostischen Wert als der LDL-C-Wert.
- Zusätzliche differenzialdiagnostische Überlegungen und Anstrengungen sollten auf Patienten mit ausgeprägten Dyslipidämien konzentriert werden, bei denen die 90. Perzentilen für LDL-Cholesterin oder Triglyzeride überschritten bzw. die 10. Perzentile für HDL-C unterschritten werden.
- Bei Menschen mit Diabetes kann insbesondere die Hypertriglyzeridämie zur Chylomikronämie exazerbieren, die das Risiko einer akuten Pankreatitis erhöht.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. A. von Eckardstein
Institut für Klinische Chemie,
Universitätsspital Zürich
Rämistr. 100, 8091 Zürich
Schweiz
arnold.voneckardstein@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Der Autor erhielt Honorare für Vorträge und Beratungen von Astra Zene-ca, Merck Sharpe & Dohme sowie Hoffmann-La Roche.

Literatur

1. Fioletto P, Dodson PM, Ziegler D, Rosenson RS (2010) Residual microvascular risk in diabetes: unmet needs and future directions. *Nat Rev Endocrinol* 6:19–25
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L et al (2008) Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371:117–125
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376:1670–1681
4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL et al (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 32:1769–1818
5. Jun M, Foote C, Lv J et al (2010) Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375:1875–1884
6. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY et al (2011) Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363:233–244 [Epub 2010 Jun 29. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Jan 13;364:190]
7. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC (2010) Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363:692–694
8. Bruckert E, Baccara-Dinet M, Eschwege E (2007) Low HDL-cholesterol is common in European type 2 diabetic patients receiving treatment for dyslipidaemia: data from a pan-European survey. *Diabet Med* 24:388–391
9. Eckardstein A von, Schulte H, Assmann G (2000) Risk for diabetes mellitus in middle-aged Caucasian male participants of the PROCAM study: implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association. *Prospective Cardiovascular Münster. J Clin Endocrinol Metab* 85:3101–3108
10. Glaser NS, Geller DH, Haqq A et al (2011) Detecting and treating hyperlipidemia in children with type 1 diabetes mellitus: are standard guidelines applicable to this special population? *Pediatr Diab* 12(4 Pt 2):442–459
11. Contois JH, Warnick GR, Sniderman AD (2011) Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B measurement. *J Clin Lipidol* 5:264–272
12. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA (2011) Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. *J Am Coll Cardiol* 58:457–463
13. Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA et al (2011) Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *J Clin Lipidol* 5:338–367
14. Deventer HE van, Miller WG, Myers GL et al (2011) Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem* 57:490–501
15. Lund SS, Petersen M, Frandsen M et al (2011) Agreement between fasting and postprandial LDL cholesterol measured with 3 methods in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem* 57:298–308 [Epub 2010 Oct 14. Erratum in: *Clin Chem*. 2011 May;57:782]
16. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I et al (2010) Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 56:977–986
17. Sniderman A, Couture P, Graaf J de (2010) Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol* 6:335–346
18. Custodis F, Laufs U (2011) Hypertriglyceridemia: prognostic impact and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 136:1533–1542
19. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB et al (2010) Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet* 42:684–687
20. Carpentier AC, Frisch F, Labbé SM et al (2012) Effect of alipogene tiparvov (AAV1-LPL(S447X)) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1635–1644
21. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr (1999) Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 40:1933–1949
22. Haase A, Goldberg AC (2012) Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 23:282–289
23. Bender R, Bell DA, Hooper AJ et al (2012) Screening for familial hypercholesterolemia. *Pathology* 44:122–128
24. Parks JS, Chung S, Shelness GS (2012) Hepatic ABC transporters and triglyceride metabolism. *Curr Opin Lipidol* 23:196–200
25. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al (2011) Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 32:1345–1361
26. Eckardstein A von (2006) Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis* 186:231–239
27. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC et al (2008) Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 299:2524–2532
28. Rowczenio D, Dogan A, Theis JD et al (2011) Amyloidogenicity and clinical phenotype associated with five novel mutations in apolipoprotein A-I. *Am J Pathol* 179:1978–1987
29. Kunnen S, Van Eck M (2012) Lecithin:cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *J Lipid Res* 53:1783–1799